

# Hallazgos cromosómicos en 236 parejas con fallas reproductivas

Drs. Nancy Ottolina de Bracamonte, Minerva León de Pérez, Frank G Hammond Figueroa, José Quero Velazco, Ysamar Piña de Castro, Rossana Torres de Colina

Unidad de Genética Médica y Citogenética

Departamento de Patología. Decanato de Medicina, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" Barquisimeto.

## RESUMEN

**Objetivo.** Conocer la incidencia de alteraciones cromosómicas en las parejas referidas a la unidad.

**Método.** Se realizó estudio cromosómico a 236 parejas con fallas reproductivas.

**Ambiente.** Unidad de genética médica y citogenética.

**Resultados.** Se encontraron 8 (3,39%) translocaciones balanceadas, 3 inversiones pericéntricas del cromosoma 9 (1,27%) y 56 variantes polimórficas (23,73%).

**Conclusiones.** Mientras más pequeños son los segmentos intercambiados en una translocación, mayor es el riesgo para los portadores balanceados de tener un niño aneuploide.

**Palabras clave:** Alteraciones cromosómicas. Fallas reproductivas. Translocaciones recíprocas. Abortos. Natimueitos. Malformaciones congénitas.

## SUMMARY

**Objective.** To know the incidence of chromosomal alterations in couples referred to our unit.

**Method.** Chromosomal study was performed to 236 couples with reproductive failure.

**Sitting.** Medical and cytogenetical unit.

**Results.** We found 8 (3.39%) balanced translocations, 3 pericentrical inversions of chromosome 9 (1.27%) and 56 polymorphic variations (23.73%).

**Conclusions.** The smaller the interchanged segmentus in a translocation, higher the risk for balances carriers to have an aneuploid baby.

**Key words:** Chromosomal alterations. Reproductive failures. Reciprocal translocations. Abortion. Stillborns, Congenital malformations.

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cromosómicas son una causa bien conocida de malformaciones congénitas pérdidas fetales y pueden estar presentes en el 50% de los productos de abortos espontáneos. Un porcentaje de dichas aberraciones corresponde a trisomías ( $2n+1$ ), con un riesgo de recurrencia bajo, porque generalmente resultan de errores nuevos que ocurren principalmente durante la meiosis I materna (1). Sin embargo, en algunas parejas infértiles o con problemas reproductivos, uno de los progenitores puede tener una translocación balanceada, que en la gametogénesis puede producir gametos no balanceados, genéticamente no equilibrados y que pueden ser letales en el feto o dar lugar a un niño con malformaciones congénitas, más o menos severas y casi siempre con profundo retardo mental.

Una translocación es un intercambio de segmentos

entre cromosomas no homólogos. Los fragmentos translocados pueden corresponder al brazo corto o al largo de los cromosomas involucrados. Un progenitor con una translocación recíproca balanceada tiene la dotación genética cuantitativamente normal y puede ser perfectamente sano, pero tiene para cada embarazo un riesgo teórico del 50% de tener un niño anormal, por defecto o por exceso de material genético, 25% de tener descendencia con la misma translocación balanceada y 25% de tener descendencia cromosómicamente normal. Varios estudios han demostrado que múltiples factores pueden influenciar la viabilidad de la descendencia en portadores de translocaciones recíprocas balanceadas, entre ellos se encuentran los cromosomas involucrados y el tamaño de los segmentos intercambiados. El análisis de 269 translocaciones

balanceadas realizado por Campana y col. en 1986 (2), sugiere que algunos cromosomas se encuentran comprometidos y que los puntos de ruptura no están distribuidos al azar. Aurias y col. en 1978 (3) y Daniel en 1979 (4) concluyen que los segmentos intercambiados en las translocaciones recíprocas son más grandes en los productos de abortos espontáneos que en los nacidos a término, es decir que las translocaciones que predisponen a desbalances cromosómicos mayores en el cigote son causa de más abortos.

Desde que Schmid (5) publicó en 1962 los resultados de su análisis cromosómico en parejas con historia de dos o más abortos, numerosos autores han reportado translocaciones en parejas con historia de abortos recurrentes con un rango que varía desde 0% (6,7) hasta 31% (8).

El propósito de la presente investigación es estudiar la incidencia de alteraciones cromosómicas en parejas con fallas reproductivas en nuestro medio, esperando aportar criterios decisivos en la formulación del asesoramiento genético y prevenir el nacimiento de niños anormales por desbalances cromosómicos en estas parejas. Esperamos también contribuir a aclarar la controversia, que todavía se plantea, con respecto a cuáles tipos de fallas reproductivas deben ser tomadas en consideración para evaluar citogenéticamente a las parejas con trastornos de la reproducción, ya que los investigadores que incluyen parejas con un feto o un niño malformado, además de una historia de fallas reproductivas, generalmente reportan incidencias más altas de anomalías cromosómicas que aquellos que restringen el estudio a historia pura de pérdidas reproductivas (9).

Se discutirán también, los posibles efectos de los diferentes desbalances, puesto que se sabe que los organismos parecen soportar mejor el exceso de material genético que el defecto del mismo.

Aunque en el presente trabajo nos referiremos especialmente a las translocaciones balanceadas, cuyo mecanismo de acción en las fallas reproductivas es fácilmente comprensible, por el riesgo de producir gametos no balanceados, también nos referimos de manera breve a la posible relación de las inversiones pericéntricas del cromosoma 9 y de algunas variantes normales en las pérdidas reproductivas. Se ha sugerido que algunas variantes polimórficas, particularmente el "Y largo" (Yq+), predisponen a gametogénesis aberrante y subsecuentes pérdidas fetales. La oligospermia y la subfertilidad masculina, se han asociado a polimorfismos de los cromosomas

1 y 9 (1qh + y 9qh+). Aunque pocos estudios apoyan estos planteamientos (1,9,10), dos posibles mecanismos podrían involucrar a estas variantes en la producción de gametos anormales: 1: el alargamiento de un segmento heterocromático o una inversión del cromosoma 9 podría dar lugar a entrecruzamientos desiguales durante la meiosis y producir aneusomías de recombinación (mínimas duplicaciones o deficiencias) y 2: no disyunción meiótica en otros cromosomas por la interacción cromosómica postulada por otros autores (10).

## MATERIAL Y MÉTODOS

En el lapso comprendido entre enero de 1980 y octubre de 1997, se estudiaron en nuestro laboratorio de Citogenética, 236 parejas referidas por fallas reproductivas (abortos y/o mortinatos y/o hijos con múltiples malformaciones congénitas). Se excluyeron parejas que tenían un hijo con alteración cromosómica y aquellas en las que se detectó anomalía mülleriana o disfunción tiroidea.

En todas las parejas se analizaron al menos 25 metafases, obtenidas de cultivos de linfocitos, según modificación del método de Moorhead y col. (11) y se montaron dos o tres cariotipos. Para colorear diferencialmente los cromosomas y ubicar los puntos de ruptura se utilizaron las bandas G obtenidas según el método de Sánchez y col. (12) y para evidenciar los polimorfismos cromosómicos se realizaron bandas C con el método de Summer (13).

A fin de establecer criterios comparativos entre diferentes estudios de parejas con fallas reproductivas, el grupo total se clasificó en tres categorías:

- Grupo A: parejas con historia de dos o más abortos solamente (64).
- Grupo B: historia de hijos multimalformado con o sin otras fallas reproductivas (aborto, inmaduro, prematuro y/o mortinato) (91).
- Grupo C: historia mixta de fallas reproductivas con o sin hijos sanos (81 parejas).

## RESULTADOS

En las 236 parejas estudiadas se encontraron 8 translocaciones balanceadas (3,39%), 3 inversiones pericéntricas del cromosoma 9 (1,27%) y 56 variantes polimórficas (23,73%) (Cuadro 1). Las 169 parejas restantes presentaron cariotipos normales (71,61%) 46XX y 46XY.

Cuadro 1

Hallazgos cromosómicos en 236 parejas con fallas reproductivas

|                          | Grupo A        | Grupo B        | Grupo C        | Total           |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Translocación balanceada | 1/64 (1,56%)   | 3/91 (3,30%)   | 4/81 (4,94%)   | 8/236 (3,39%)   |
| Inversión cromosoma 9    | 1/64 (1,56%)   | 1/91 (1,10%)   | 1/81 (1,23%)   | 3/236 (1,27%)   |
| Variante polimórfica     | 20/64 (31,25%) | 21/91 (23,08%) | 15/81 (18,52%) | 56/236 (23,73%) |

Grupo A: parejas con historia de dos (2) o más abortos solamente.

Grupo B: parejas con historia de hijos multiformados con o sin otras fallas reproductivas (aborto, inmaduro, prematuro y/o mortinato).

Grupo C: parejas con historia mixta de fallas reproductivas con o sin hijos sanos.

A continuación mencionaremos los diferentes hallazgos dentro de cada grupo y describiremos la historia reproductiva de cada una de las 8 parejas que presentaron translocaciones:

### Grupo A

Como se observa en el Cuadro 2 el 85,94% de las parejas del Grupo A presentaron dos y tres abortos y el 14,07% tuvieron de cuatro a siete abortos.

En las 64 parejas del Grupo A con historia de dos o más abortos se observaron variantes normales del cariotipo (polimorfismos cromosómicos) en 20 parejas (31,25%) (dos de las cuales ambos cónyuges tienen variantes normales), una inversión pericéntrica del cromosoma 9 (1,56%) y una sola translocación (1,56%) (Cuadro 3).

Cuadro 2

Clasificación de las parejas del grupo A según el número de abortos

| Nº de abortos | Nº de parejas |        |
|---------------|---------------|--------|
| 2             | 37 (57,81%)   | 85,94% |
| 3             | 18 (28,13%)   |        |
| 4             | 4 (6,25%)     | 14,07% |
| 5             | 2 (3,13%)     |        |
| 6             | 2 (3,13%)     |        |
| 7             | 1 (1,56%)     |        |
| 64 Parejas    |               |        |

Cuadro 3

Hallazgos cromosómicos en el Grupo A

| Cariotipo                    | Abortos |
|------------------------------|---------|
| 46,XXt(1;10)(p15;q22)        | 2       |
| 45,XX,inv(9)                 | 3       |
| 46,XY,1qh+                   | 2       |
| 46,XX,1qh+                   | 2       |
| 46,XX,1qh+                   | 3       |
| 46,XX,9qh+ -46,XY,15s++*     | 3       |
| 46,XX,13s+ -46,XY,16qh-22s+* | 3       |
| 46,XY,14s+(2)                | 2       |
| 46,XX,15s+                   | 2       |
| 46,XY,15s+                   | 3       |
| 46,XX,15s+                   | 5       |
| 46,XX,16qh+                  | 2       |
| 46,XY,16qh-                  | 6       |
| 46,XX,22s+                   | 3       |
| 46,XY,22ss                   | 2       |
| 46,XYq+                      | 6       |
| 46,XYq+(2)                   | 2       |
| 46,XYq+                      | 3       |
| 46,XYq++                     | 2       |
| 46,XYq-                      | 4       |

\*Ambos cónyuges

### Pareja 1

Natural de Barquisimeto, consultó por dos abortos (13 y 12 semanas) (Figura 1a). El cariotipo del esposo es normal (46,XY) y el de la señora presenta una translocación entre el brazo corto del cromosoma 10 y el brazo largo del cromosoma 15: 46,XX,t(10;15) (Figura 3a). En esta translocación aproximadamente la mitad distal del brazo largo del cromosoma 15 se fusionó al brazo corto del cromosoma 10. Desbalances para el segmento translocado podrían ser incompatibles con el desarrollo embrionario de los productos que lo portan.

### Grupo B

En las 91 parejas del Grupo B con hijos multiformado con o sin otro tipo de fallas reproductivas, se encontraron 21 parejas con variantes polimórficas (23,08%) (en dos de las cuales ambos cónyuges tienen variantes normales), una inversión pericéntrica del cromosoma 9 (1,10%) y 3 translocaciones balanceadas (3,30%) (Cuadro 4).

# HALLAZGOS CROMOSÓMICOS

| Cuadro 4<br>Hallazgos cromosómicos en el grupo |         |                 |                |
|------------------------------------------------|---------|-----------------|----------------|
| Cariotipo                                      | Abortos | Hijos c/<br>MMC | Hijos<br>Sanos |
| 46,XY,t(1;10)(p32;q26)                         | 1       | 2               | 1              |
| 46,XY,t(4;18)(q26;q23)                         | 1       | 2               | -              |
| 46,XX,T(14;22)(q32;q12)                        | -       | 1               | -              |
| 46,XX,inv(9)                                   | -       | 1               | -              |
| 46,XX,1qh+ -46,XY,1qh-*                        | -       | 2               | -              |
| 46,XX,1qh+,16qh+                               | -       | 1               | -              |
| 46,XX,9qh+                                     | -       | 3               | -              |
| 46,XY,9qh+                                     | 1       | 1               | -              |
| 46,XX,9qh- -46,XY,9qh+*                        | 1       | 1               | -              |
| 46,XY,9qh+,22a+                                | -       | 1               | -              |

| Cariotipo    | Abortos | Hijos c/<br>MMC | Hijos<br>Sanos |
|--------------|---------|-----------------|----------------|
| 46,XY,15s++  | 1       | 1               | -              |
| 46,XX,15s+   | -       | 1               | 2              |
| 46,XY,16qh+  | 2       | 1               | 1              |
| 46,XX,16qh+  | 1       | 1               | -              |
| 46,XY,16qh-  | -       | 1               | 1              |
| 46,XY,16qh-  | 3       | 1               | 1              |
| 46,XY,16qh-  | -       | 1               | 1              |
| 46,XY,16qh-  | -       | 3               | -              |
| 46,XX,21s+   | -       | 2               | -              |
| 46,XX,21s+   | -       | 1               | -              |
| 46,XY,22+(2) | -       | 1               | 1              |
| 46,XYq+      | -       | 3               | -              |
| 46,XYq+(2)   | -       | 1               | -              |
| 46,XYq+      | 1       | 1               | -              |

\* Ambos cónyuges.

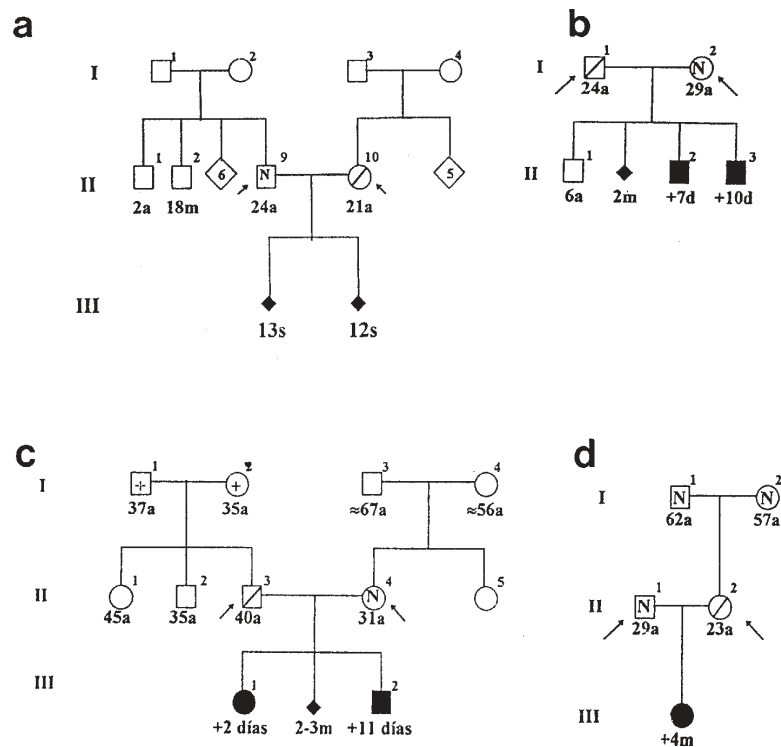


Figura 1. a) Genealogía de la pareja 1 con t(10;15); b) Genealogía de la pareja 2 con t(1;10) c) Genealogía de la pareja 3 con t(4;18); d) Genealogía de la pareja 4 con t(14;22)

Los símbolos utilizados corresponden a:  $\square$   $\square$  Cariotipo normal (masculino, femenino);

$\square$   $\square$  Portador de translocación balanceada (masculino, femenino);

$\square$   $\square$  Sin cariotipo (masculino, femenino, individuos de cualquier sexo);

$\oplus$   $\oplus$  Fallecidos (hombre, mujer);  $\blacksquare$   $\bullet$  Niños fallecidos con malformaciones (varones hembras);

$\blacklozenge$  Aborto;  $\nearrow$   $\nwarrow$  Pareja consultante.

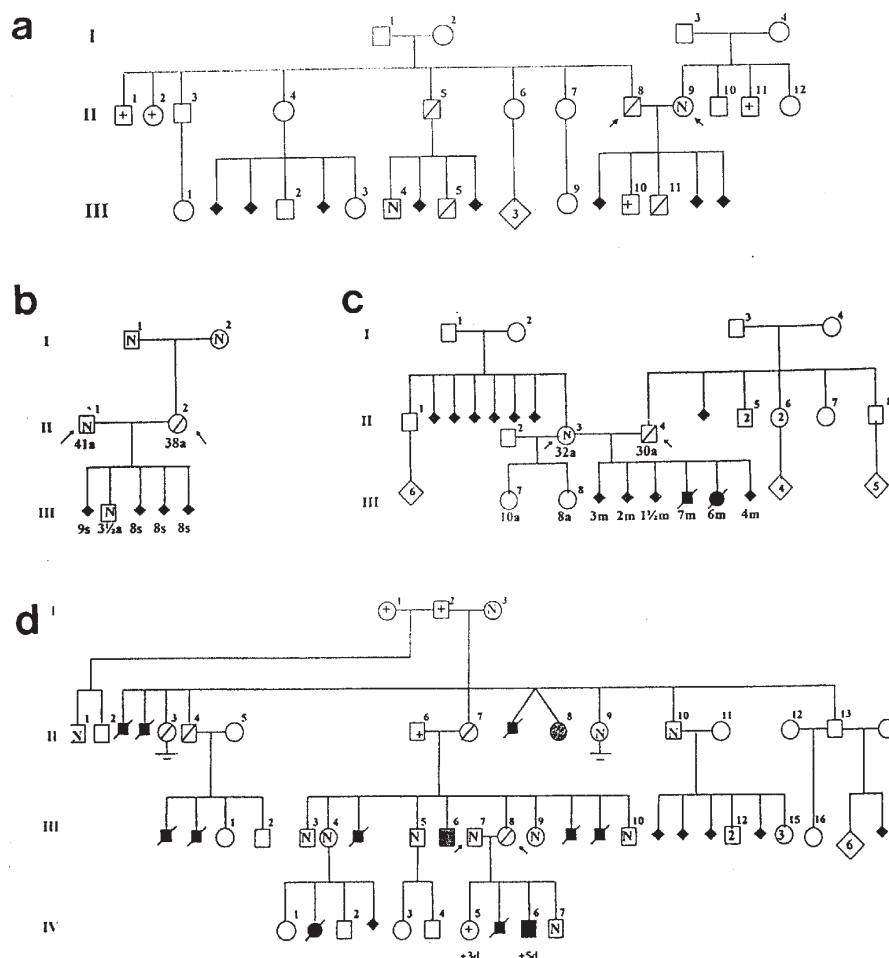


Figura 2. a) Genealogía de la pareja 5 con t(4;7); b) Genealogía de la pareja 6 con t(4;15); c) Genealogía de la pareja 7 con t(9;11); d) Genealogía de la pareja 8 con t(11;12).

Los símbolos utilizados corresponden a: [N] [N] Cariotipo normal (masculino, femenino);

□ ○ ◇ Portador de translocación balanceada (masculino, femenino);

□ ○ ◇ Sin cariotipo (masculino, femenino, individuos de cualquier sexo);

⊕ ⊕ Fallecidos (hombre, mujer); ■ ● Niño fallecido con trisomía 12p derivada de translocación materna 11/12;

■ ● Prematuro o mortinato (varón, hembra);

□ ○ Retardo mental no estudiado; ◆ Aborto; ↗ ↘ Pareja consultante;

— Sin hijos.

## Pareja 2

Consultó por un aborto de 2 meses y dos recién nacidos con malformaciones. Tienen un niño sano de 6 años (Figura 1b). El cariotipo de la señora es normal (46XX) y el del esposo presenta una translocación balanceada entre el brazo corto del cromosoma 1 y el brazo largo del cromosoma 10:

46XY,t (1;10) (Figura 3b). En esta translocación, aproximadamente la mitad distal del brazo corto cromosoma 1 se unió al brazo largo del cromosoma 10. El aborto quizás se debió a un producto monosómico y los recién nacidos con malformaciones pudieron tener trisomías parciales para el mismo segmento.

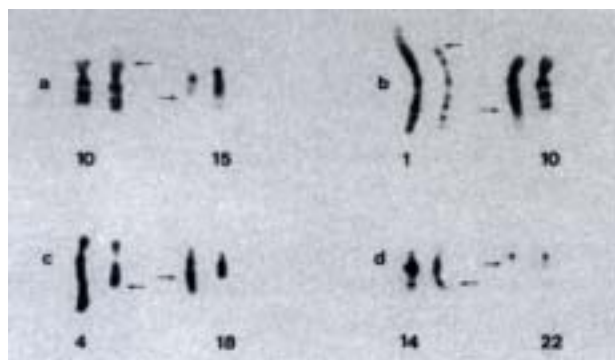


Figura 3. Cariotipos parciales con bandas G de los portadores de translocaciones balanceadas en las parejas 1, 2, 3, y 4 respectivamente: a) 46,XX,t(10;15)(p15;q22); b) 46,XY,t(1;10)(p32;q26); c) 46,XY,t(4;18)(p26;q23); d) 46,XX,t(14;22)(q32;p12). Las flechas señalan los posibles puntos de ruptura y fusión para cada translocación.

### Pareja 3

Natural de Trujillo, consultó por una niña con malformaciones, fallecida a los dos días de nacida, un aborto del primer trimestre y un niño con malformaciones fallecido a los 11 días (Figura 1c). El cariotipo de la señora es normal (46XX) y el cariotipo del esposo presenta una translocación balanceada entre los brazos largos de los cromosomas 4 y 18: 46,XY,t(4;18) (Figura 3c). Aproximadamente el tercio distal del brazo largo del cromosoma 4 se fusionó al brazo largo del cromosoma 18. El aborto pudo ser por un estado monosómico del segmento translocado y los niños con malformaciones a trisomías parciales del mismo segmento.

### Pareja 4

Natural de Churuguara (Falcón), consultó por una niña con malformaciones, fallecida a los 4 meses (Figura 1d). El cariotipo del esposo es normal (46XY) y el de la señora presenta una translocación balanceada entre los brazos largos de los cromosomas 14 y 22: 46XX,t(14;22) (Figura 3d). En esta translocación, la mitad distal del brazo largo del cromosoma 22 se unió al brazo largo del cromosoma 14. El desbalance, por exceso o por defecto de este pequeño segmento fue responsable de las malformaciones que presentó la niña. Como los padres de la consultante, portadora de la translocación 14/22, tienen cariotipos normales, se

trata de una translocación “*de novo*”.

### Grupo C

En las 81 parejas del Grupo C se encontraron 15 variantes polimórficas (18,52%), una inversión pericéntrica del cromosoma 9 (1,23%) y 4 translocaciones balanceadas (4,94%) (Cuadro 5).

Cuadro 5

Hallazgos cromosómicos en el grupo C

| Cariotipo               | Abortos | Mortinatos | Otros hijos |
|-------------------------|---------|------------|-------------|
| 46,XY,t(4;7)(q35;q22)   | 3       | -          | 2*          |
| 46,XX,t(4;15)(q31;q26)  | 4       | -          | 1**         |
| 46,XY,t(9;11)(p24;q32)  | 42      | -          |             |
| 46,XX,t(11;12)(q25;p11) | -       | 1          | 3***        |
| 46,XY,inv(9),16qh+      | 2       | -          | 1           |
| 46,XX,1qh+              | 3       | 2          | -           |
| 46,XY,1qh+              | 2       | -          | 5****       |
| 46,XY,1qh+, 1qh+        | -       | 2          | 1           |
| 46,XX,9qh+              | 3       | 1          | -           |
| 46,XY,15s+              | 5       | -          | 1           |
| 46,XX,15s+              | 3       | -          | 1           |
| 46,XX,16qh+,22s+        | 2       | 2*****     |             |
| 46,XX,16qh+             | 1       | 1          | -           |
| 46,XY,22s+              | 2       | -          | -           |
| 46,XY,22s++             | -       | 3          | -           |
| 46,XYq+                 | 2       | 2          | 1           |
| 46,XYq+                 | 2       | -          | 1           |
| 46,XYq+                 | 2       | 2          | -           |
| 46,XYq++                | 1       | 1          | -           |

\*Niño fallecido a los dos meses aparentemente por meningitis e hijo sano con t(4;7).

\*\*Niño sano con cariotipo normal.

\*\*\*Niña (muerte a los tres días) varón muerto al quinto día con trisomía 12p y varón sano con cariotipo normal.

\*\*\*\*Dos recién nacidos fallecidos y tres hijos sanos.

\*\*\*\*\*Gemelos.

### Pareja 5

Natural de Portugal, consultó por tres abortos del primer trimestre, dos de ellos consecutivos. El primero de los hijos nacidos vivos producto a término de II gesta, falleció a los 2 meses, aparentemente por meningitis. El único hijo vivo de esta pareja producto a término de III gesta, sano, tenía 4 años al momento del estudio (Figura 2a). El cariotipo de la señora es normal (46XX) y el del esposo presenta una translocación balanceada entre los brazos largos de los cromosomas 4 y 7: 46XY,t(4;7) (Figura 4a). Esta translocación está también presente en el único



hijo de esta pareja y en un hermano del consultante, quien tiene dos hijos, uno de ellos con la translocación y refiere que su esposa presentó dos abortos de tres meses. Los otros hermanos del consultante no pudieron estudiarse, sin embargo una hermana presentó tres abortos. También refieren un hermano muerto, de un año de edad, y una hermana muerta a los 3 años. De lo expuesto puede inferirse que uno de los progenitores de la primera generación es portador de la translocación balanceada 4/7

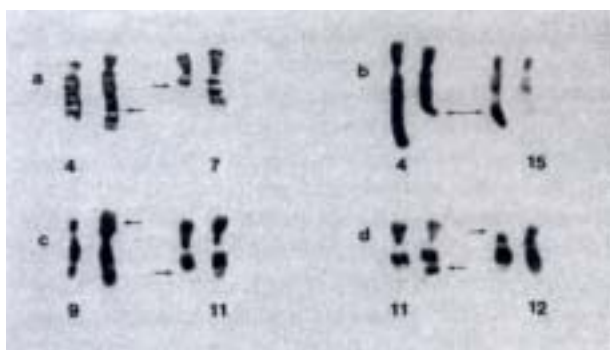


Figura 4. Cariotipos parciales con bandas G de los portadores de translocaciones balanceadas en las parejas 5,6,7, y 8, respectivamente: a) 46,XY,t(4;7)(p35;q22); b) 46,XX,t(4;15) (p31;q26); c) 46,XY,t(9;11)(p24;q23); d) 46,XX,t(11;12)(q25;p11). Las flechas señalan los posibles puntos de ruptura y fusión para cada translocación.

(Figura 2a).

Los abortos ocurridos en esta familia podrían explicarse por monosomías o trisomías parciales para los segmentos involucrados en la translocación, consecuencia de la malsegregación de la translocación balanceada, puesto que una modificación notable del material cromosómico es incompatible con el desarrollo normal del embrión y puede provocar una interrupción temprana del embarazo.

#### Pareja 6

Natural de Barquisimeto, consultó por cuatro abortos (uno de 9 semanas y tres de 8 semanas). Tienen un niño normal de 3 años y medio (Figura 2b). El esposo y el hijo tienen cariotipos normales (46XY). La señora presenta una translocación balanceada entre los brazos largos de los cromosomas 4 y 15: 46XX,t(4;15) (Figura 4b). El tercio distal del brazo largo del cromosoma 4 se translocó al

brazo largo del cromosoma 15. Se trata de una translocación “de novo” puesto que los padres de la consultante tienen cariotipos normales. Los cuatro abortos debieron ser producidos por desbalances del segmento del cromosoma 4 (trisomías o monosomías parciales del mencionado segmento).

#### Pareja 7

Natural de Lara, consultó por cuatro abortos (de un mes y medio, dos, tres y cuatro meses) y dos mortinatos (de seis y siete meses) (Figura 2c). El cariotipo de la señora es normal (46XX) y el esposo tiene una translocación balanceada entre el brazo corto del cromosoma 9 y el brazo largo del cromosoma 11: 46XY,t(9;11) (Figura 4c). Las fallas reproductivas debieron tener su origen en desbalances de la banda G negativa terminal del brazo largo del cromosoma 11 translocada al brazo corto del cromosoma 9.

#### Pareja 8

Natural de Barquisimeto, consultó por una primera hija fallecida a los 3 días aparentemente por trauma obstétrico y un varón mortinato. El cariotipo del esposo es normal (46XY) y el de la señora presenta una translocación balanceada entre el brazo corto del cromosoma 12 y el brazo largo del cromosoma 11: 46XX,t(11;12) (Figura 4d). La misma translocación se observó en: la madre, quien presentó tres mortinatos, tía materna de la consultante, casada, nulípara y uno tío materno con dos hijos sanos, quien refiere que los dos primeros embarazos de su esposa terminaron en mortinatos. El cariotipo de la abuela materna fue normal y además de sus tres hijos con la translocación presentó dos prematuros y un mortinato, este último primer feto de parto gemelar. De lo anteriormente dicho se puede inferir que el abuelo materno de la consultante, fallecido, fue portador de la misma translocación. Se estudiaron también seis hermanos de la consultante, todos con cariotipos normales (Figura 2d). Los prematuros y mortinatos, en los portadores balanceados de la translocación 11/12 en esta familia, probablemente se debieron a monosomías o trisomías parciales de los segmentos involucrados en la translocación. Esta pareja fue asesorada y el riesgo teórico para una nueva aneuploidía parcial es del 50% por lo cual es conveniente la amniocentesis y diagnóstico citogenético prenatal en el próximo embarazo.

Sin embargo, la señora regresó al quinto mes del tercer embarazo que terminó por cesárea. El niño

murió al quinto día de nacido, después de una intervención por obstrucción intestinal. Su cariotipo presentó los dos cromosomas 12 normales y el cromosoma derivado del 11 de origen materno, es decir presentó una trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 12 (14). Esto confirma la importancia del diagnóstico genético prenatal en portadores de translocaciones balanceadas. En el cuarto embarazo se realizó el diagnóstico prenatal que resultó en un niño con cariotipo normal: 46XY.

## DISCUSIÓN

El hallazgo de 8 translocaciones balanceadas (3,39%) en las 236 parejas estudiadas (Cuadro 1), coinciden con estudios previos que demuestran una mayor frecuencia de translocaciones en parejas con fallas reproductivas que en la población general.

Al igual que otros autores (15,16), encontramos la más alta incidencia de translocaciones en el Grupo C (con historia de aborto y/o mortinato con o sin hijos sanos), donde se observaron cuatro translocaciones (4/81-4,94%). El menor porcentaje de translocaciones se observó en el Grupo A (con historia pura de abortos), donde se encontró sólo una translocación (1/64-1,56%). En el Grupo B (con hijo multimalformado con o sin abortos y mortinatos) se encontraron tres translocaciones (3/91-3,30%) (Cuadro 5).

Nuestros resultados coinciden con los de otros autores que concluyen que las parejas con niños sanos, además de las fallas reproductivas, tienen una frecuencia más alta de ser portadores de translocaciones que aquellas con solamente abortos (17,18), y con otros que reportan en parejas con solamente abortos una incidencia menor de anomalías cromosómicas que las que presentan otro tipo de fallas reproductivas (niños malformados y mortinatos) además de los abortos (18 19).

El amplio rango de incidencia de translocaciones reportadas (0%-31%) (6-8) refleja la diversidad de criterios de los diferentes autores para la selección de parejas, especialmente en lo que se refiere a las historias reproductivas. Lo fragmentario de la información disponible y las distintas pautas seguidas por diferentes investigadores, hacen difícil la comparación entre los múltiples estudios de parejas con problemas reproductivos. Con la intención de unificar los mencionados criterios intentamos reclasificar, siguiendo el mismo esquema, la información reportada por algunos autores (Cuadro 6), lo cual no fue siempre posible por las razones

arriba mencionadas especialmente cuando el trabajo no separa el grupo de parejas con solamente abortos de aquellas con fallas reproductivas e hijos sanos (2,8,20-23).

Cuadro 6

Frecuencia de alteraciones cromosómicas reportadas según historia reproductiva

| Autores                      | Grupo A              | Grupo B           | Grupo C             | Total                |
|------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| Papp y col. 1974 (15)        | 0/9<br>(0,00%)       | -                 | 1/5<br>(20,00%)     | 1/14<br>(7,14%)      |
| Kim y col. 1975 (25)         | -                    | 4/16<br>(25,00%)  | 0/34<br>(0,00%)     | 4/50<br>(8,00%)      |
| Schmidt y col. 1976 (26)     | 1/12<br>(8,33)       | 2/17<br>(11,76%)  | 0/10<br>(0,00%)     | 3/39<br>(7,69%)      |
| Kardon y col. 1989 (6)       | 0/40<br>(0,00%)      | 0/3<br>(0,00%)    | 0/7<br>(0,00%)      | 0/50<br>(0,00%)      |
| Michels y col. 1982 (27)     | 4/62<br>(6,45%)      | 1/20<br>(5,00%)   | 2/40<br>(5,00%)     | 7/122<br>(5,74%)     |
| Bourroullou y col. 1986 (24) | 74/1 386<br>(5,34%)  | -                 | 18/750<br>(2,4%)    | 92/2 136<br>(4,31%)  |
| Portnoi y col. 1988(16)      | 31/771<br>(4,02%)    | 7/115<br>(6,09%)  | 17/256<br>(6,64%)   | 55/1 142<br>(4,82%)  |
| Total                        | 110/2 280<br>(4,82%) | 14/171<br>(8,19%) | 38/1 102<br>(3,45%) | 162/3 553<br>(4,56%) |

Como se observa en el Cuadro 6, el mayor porcentaje de alteraciones cromosómicas (8,19%) (14/171) se encuentra en el Grupo B de los trabajos reportados. Aunque algunos investigadores excluyen parejas referidas por hijos con malformaciones (7,15,22-24), el presente trabajo y otros (6,10,16,25-27) apoyan el estudio cromosómico de parejas con hijos malformados.

En el Grupo C autores consultados encuentran alteraciones cromosómicas en el 3,45% (38/1 102) (Cuadro 6). La mayoría de los investigadores parecen estar de acuerdo en que una historia mixta de abortos (abortos y muerte fetal, hijos con malformaciones con o sin hijos sanos) es una indicación para el análisis cromosómico de la pareja (18,26,27).



Comparaciones del Grupo A son aún más difíciles; como se dijo antes algunos autores (20-23) incluyen en este grupo parejas con hijos sanos, que en nuestro estudio van en el grupo C. El porcentaje reportado de alteraciones cromosómicas para el Grupo A es de 4,82% (110/2 280) (Cuadro 6). Aunque otros no encuentran translocaciones en este grupo (6,7,15) o no incluyen parejas con solamente abortos en su estudio (25), parejas con historia de dos o más abortos solamente deben estudiarse citogénicamente después de descartar otras causas involucradas en estas fallas reproductivas (27,28).

Las 8 translocaciones encontradas en este estudio fueron recíprocas e involucraron solamente autosomas; cuatro fueron maternas y cuatro paternas. De los datos de la historia clínica, podría con razón inferirse que los abortos, mortinatos y otras pérdidas por las cuales consultaron estas parejas fueron debidas a desbalances cromosómicos (monosomías o trisomías para los segmentos involucrados en la translocación) consecuencia de la malsegregación de la translocación balanceada en uno de los progenitores.

Aunque las translocaciones pueden ser esporádicas, como la t(14;22) de la pareja 4 y la t(4;15) de la pareja 6, la historia reproductiva familiar podría ser orientadora en la selección de parejas con fallas reproductivas, que deben ser evaluadas desde el punto de vista citogenético. Cabe destacar que algunas translocaciones que involucran segmentos grandes, como la t(4;7) de la pareja 5 y la t(4;15) de la pareja 6 parecen producir más abortos, mientras que otras translocaciones de segmentos más pequeños, como la t(14;22) de la pareja 4 dio lugar a descendencia con malformaciones y la t(11;12) de la pareja 8 originó prematuros, mortinatos y muerte perinatal. Los hallazgos en estas familias coinciden con observaciones previas que sugieren que los segmentos intercambiados en una translocación recíproca son más grandes en los abortos espontáneos que en los nacidos a término (3,4). Podemos concluir que mientras más pequeños son los segmentos intercambiados en una translocación, mayor es el riesgo para los portadores balanceados de tener un niño aneuploide. Aunque el factor principal en la sobrevivencia a término de las concepciones aneuploides parece ser el tamaño de la anomalía cromosómica, otros parámetros, como el tipo de genes presentes en los segmentos involucrados, podrían también influenciarla (3). Es conveniente insistir en la importancia del diagnóstico

prenatal en las parejas con translocaciones balanceadas, a fin de prevenir el nacimiento de niños con desbalances cromosómicos.

La incidencia de inversiones pericéntricas del cromosoma 9 en nuestro estudio (3/236) (1,27% por pareja 0,66% por individuo) es similar a la reportada por otros autores e inferior a la encontrada en la población general (16). Aunque los polimorfismos cromosómicos no parecen jugar un papel importante en la etiología de los abortos recurrentes (9), es digno de mención el hallazgo de variantes normales en el 23,73% (56/236) de las parejas, mayor que el 20% (26/129) reportado recientemente por Sasiadek y col. en 1997 (29). Aunque éstas se consideran alteraciones menores, cuyo significado en las pérdidas reproductivas es impreciso, llama la atención el que algunas de ellas parecen presentarse con más frecuencia que en la población general (10).

### Agradecimiento

A Roberto Véliz y Lisbeth Margarita Serrano por su valiosa técnica, al Consejo de Desarrollo, Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" por el aporte de los recursos necesarios para realizarlos y a todas las parejas objeto del presente estudio.

### REFERENCIAS

1. Guizar Vásquez JJ. Genética Clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. México D.F: Editorial El Manual Moderno, S.A de C.V. 1988:429-430.
2. Campana M, Serra A, Neri G. Role of chromosome aberration in recurrent abortions: A study of 269 balanced translocations. *Am J Med Genet* 1986;24:341-356.
3. Aurias A, Prieur M, Dutrillaux B, Lejeune J. Systematic analysis of 95 reciprocal translocations of autosomes. *Hum Genet* 1978;45:259-282.
4. Daniel A. Structural differences in reciprocal translocations. Potential for a model of risk in Rcp. *Hum Genet* 1979;51:171-182.
5. Schmid W. A familial chromosome abnormality associated with repeated abortions. *Cytogenetic* 1962;1:199.
6. Kardon NB, Davis JG, Berger AL, Broekman A. Incidence of chromosomal rearrangement in couples with reproductive loss. *Hum Genet* 1989;53:161-164.
7. Ward BE, Henry GP, Robinson A. Cytogenetic studies in 100 couples with recurrent spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980;32:549-554.

8. Stenchever MA, Parks KJ, Daines TL, Allen MA, Stenchever MC. Cytogenetics of habitual abortion and other reproductive wastage. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:143-150.
9. Boué J, Taillemite JL, Hazael-Massieux P, Léonard C, Boué A. Association of pericentric inversion of chromosome 9 and reproductive failure in ten unrelated families. *Hum Genet* 1975;30:217-224.
10. Blumberg BD, Shulkin JD, Rotter JI, Mohandas T, Kaback MM. Minor chromosomal variants and major chromosomal anomalies in couples with recurrent abortion. *Am J Hum Genet* 1982;34:948-960.
11. Moorhead PS, Nowel PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960;20:613-616.
12. Sánchez O, Escobar JJ, Yunis JJ. A simple G-Banding technique. *The Lancet* 1971;971-972.
13. Summer AT. A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. *Exp Cell Res* 1972;75:304-306.
14. Ottolina de Bracamonte N, Quero Velazco J, Hammond Figueroa F. A newborn child with karyotype: 46,XY,der(11),t(11;12)(q25.p11)mat. Case report and review. *Acta Cient Venez* 1982;33(4):342-347.
15. Papp Z, Gardó S, Dolhay B. Chromosome study of couples with repeated spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1974;25:713-717.
16. Portnoi MF, Jove N, Van Den Den Akker J, Morlier G, Taillemite JL. Karyotypes of 1 142 couples with recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1988;72(1):31-34.
17. Schwartz S, Palmer CG. Chromosomal finding in 164 couples with repeated abortion: with special consideration to prior reproductive history. *Hum Genet* 1983;63:28-34.
18. Husslein P, Huber J, Wagenbichler P, Schnedl W. Chromosomes abnormalities in 150 couples with multiples spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1982;37(3):379-883.
19. Simpson JL, Meyers CM, Martin AO, Elias S, Ober C. Translocation are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989;51(5):811-814.
20. Byrd JR, Askew DE, McDonough PG. Cytogenetic finding in fifty-five couples with recurrent fetal wastage. *Fertil Steril* 1977;28:246-250.
21. Tho PT, Byrd JR, McDonough PG. Etiology and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortions. *Fertil Steril* 1979;32:389-395.
22. Neu RL, Entes K, Bannerman RM. Chromosome analysis in cases with repeated spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1979;53:373-375.
23. Sachs ES, Jahoda MGJ, Van Hemel JO, Hoogeboom AJM, Sandkuyl LA. Chromosomes study of 500 couples with two or more abortions. *Obstet Gynecol* 1985;65(3):375-378.
24. Bourrouillou G, Colombies P, Dastuge N. Chromosome studies en 2 136 couples with spontaneous abortions. *Hum Genet* 1986;74:339-401.
25. Kim HJ, Hsu LYF, Paciuc S, Christian S, Quintana A, Hirschhorn K. Cytogenetic of fetal wastage. *N Engl J Med* 1975;293:844-847.
26. Schmidt R, Nitowsky H, Dar H. Cytogenetic studies in reproductive loss. *J Am Med Assoc* 1976; 236:369-373.
27. Michels VV, Medrano C, Venne VL, Ricardi CM. Chromosome translocations in couples with multiple spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1982;34:507-513.
28. Diedrich U, Hansmann I, Janke D, Opitz O, Probeck H-D. Chromosome anomalies in 136 couples with a history o recurrent abortions. *Hum Genet* 1983;65:48-52.
29. Sasiadek M, Maus O, Lukasik-Majchrowska M, Siezak R, Paprocka-Borowicz M, Busza H, et al. Cytogenetic analysis in couples with spontaneous abortions. *Gynekol Pol* 1997;68(5A):248-252.